FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930 — THÈSE N° 111

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

LOUIS-GASTON LEBLANC

Né le 9 Août 1888 à Port-Louis (Ile Maurice)

ETAT ACTUEL DE LA Vaccinothérapie Staphylococcique

Importance des Produits solubles Microbiens

Président de Thèse : M. le Professeur M. P. CARNOT

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1930

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930 — THÈSE — N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

LOUIS-GASTON LEBLANC

Né le 9 Août 1888 à Port-Louis (Ile Maurice)

ETAT ACTUEL DE LA Vaccinothérapie Staphylococcique

Importance des Produits solubles Microbiens

Président de Thèse : M. le Professeur M. P. CARNOT

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91
—
1930

LE DOYEN..... M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	CUNEO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	N...
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeuthique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	BRANCA.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ALAJOUANINE	Neurologie et psichiâtrie
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIERE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale
BRULÉ	Pathologie médidale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
GAUDART-D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physiqu .
DONZELOT	Pathologie médicale.
ECALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELIER	Pathologie chirurgicale
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie.

MM.	
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX	Anatomie pathologique.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale
LIAN	Pathologie médicale.
MERCIER, Fern.	Pharmacologie.
MONDOR	Pathologie chirurgicale
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale
MOURE	Pathologie chirurgicale
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIEDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale
RICHET	Physiologie.
SEZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
BUSQUET	Pharmacologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.

MM.	
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
RETTERER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALGLAVE.....	Clinique chirurgicale.	LÉRI	Clinique médicale.
AUVRAY.....	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT....	Clinique chirurgic
CHEVASSU. ...	Clinique chirurgicale.	PROUST.....	Clinique chirurg c
LAIGNEL-LAVASTINE...	Clinique médi ale.	SCHWARTZ. ...	Clinique chirurgic
LE LORIER.....	Clinique obstétricale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire ...	Chargé du cours de chirurgie orthopédique c l'adulte pour les accidentés du travail, les mut de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....	Stomatologie.
CHAILLET-BERT.....	Education physique.
LEDOUX-LEBARD.....	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ.....	Puériculture.

Par délibération en date du 9 decembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dan dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et q n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A MA MERE, A MA SŒUR

Bien faible hommage de mon affection et de ma reconnaissance.

AUX MIENS, A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL CARNOT

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury de thèse.

Nous le prions d'agréer l'assurance de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur A. JAUBERT

Chef de Laboratoire à l'Hôpital Broussais, et

Monsieur le Docteur Pierre GOY

de l'Institut Pasteur.

Hommage d'amitié et de reconnaissance pour l'aide précieuse qu'ils m'ont apportée dans ces travaux.

INTRODUCTION

Quelques considérations sur la Vaccinothérapie

Si l'organisme est prédisposé aux infections, il possède par contre certaines réactions de défenses aux mécanismes complexes, mais dont on a pu, au cours de ces dernières années, tirer deux grandes applications thérapeutiques : la vaccinothérapie et la sérothérapie.

Depuis très longtemps on avait remarqué qu'il existait envers certaines infections, et pour certaines espèces animales, une immunité naturelle absolue ; c'est ainsi qu'il est impossible de conférer la syphilis à la plupart des animaux qui présentent vis-à-vis de cette infection une résistance naturelle.

En 1768 deux auteurs anglais, Sutton et Fewster, s'étaient aperçu que des malades atteints de cowpox, « maladie pustuleuse » des trayeuses de vache, n'attrapaient pas la variole, maladie alors courante, et extrêmement meurtrière.

Cette maladie était bien connue de tous les habi-

tants du comté de Gloucester, et ce fut Jenner qui, le premier en 1791, résolut, en tirant parti de l'expérience empirique, le problème de la vaccination antivariolique aujourd'hui universellement adoptée.

Le Cowpox préservait de la variole : d'une heureuse déduction, Jenner prélève sur une vachère atteinte de cowpox du liquide purulent de lésion qu'il inocule à un jeune garçon, lequel contracte cette maladie.

Sur ce sujet ainsi vacciné, il pratique deux mois après une tentative de variolisation qui reste négative : la vaccination était trouvée.

On ne peut rappeler ces souvenirs sans évoquer les remarquables travaux de Pasteur sur la bactéridie charbonneuse : l'esprit scientifique et clairvoyant du savant qui voulait trouver à tous les faits une explication matérielle, résolut rapidement les problèmes de l'exaltation et de l'atténuation de la virulence des germes infectieux.

Et c'est ainsi qu'en inoculant à des poules des cultures âgées de bactéridies charbonneuses. Pasteur réalisa pour la première fois, artificiellement, une immunisation active durable capable de protéger ces animaux contre des doses mortelles.

Telle est l'immunité active ou acquise due, comme dans la variole, à une atteinte antérieure, ou bien créée artificiellement, en provoquant une infection atténuée, comme dans la célèbre expérience de Pasteur sur le charbon.

Il était naturel de penser à une vulgarisation rapide de la méthode pasteurienne.

Roux et Yersin, à peu près en même temps que Behring et Kytasato, étudièrent la toxine diphtérique, sécrétion des bacilles découverts par Klebs-Loeffler.

L'injection de cette toxine à des chevaux neufs déclanche chez ces animaux la formation d'antitoxine.

La quantité d'antitoxine est suffisante et « les chevaux sont prêts » lorsque leur sérum peut empêcher la mort d'un lapin auquel on a injecté 1 cc. de toxine diphtérique.

C'est le sérum des chevaux ainsi préparés qui est utilisé depuis la communication de Roux au Congrès de Budapest en 1894 pour le traitement de la diphtérie.

L'immunité passive s'acquiert par injection de sérums spécifiques, mais cette immunité ne peut être que passagère car elle disparaît dès l'élimination des anticorps, d'où la nécessité, pour juguler rapidement une infection, d'injecter des doses massives et répétées de sérum.

Les mécanismes de l'immunité ont été étudiés, discutés, et diversement interprétés par un grand nombre d'auteurs. Il faut avouer qu'à l'heure actuelle, les effets de cette immunité sont mieux connus que les causes qui la suscitent, et nous devons satisfaire notre esprit avec des termes tels que précipitine, agglutinine, lysine et opsonine.

Besredka a voulu voir non seulement l'existence d'une immunité générale, humorale, mais il a poussé

le problème plus avant et il soutient qu'il existe également une immunité tissulaire, locale, dont le mécanisme est indispensable à la formation des anticorps, et surtout à la protection de l'organisme.

Un seul fait reste acquis : au cours d'une infection, la défense organique représentée par la phagocytose, est momentanément paralysée soit par les toxines, soit par les microbes pathogènes.

Les phénomènes de la phagocytose ont été bien étudiés par Conheïm, Leber, Massart et Bordet, qui ont mis en valeur l'existence d'un chimiotaxisme. Il existe dans le sérum une sorte de catalyseur qui est capable d'exagérer ou de diminuer ces phénomènes de phagocytose : Wright et Douglas définirent ce pouvoir sous le nom « d'opsonine ».

Le pouvoir opsonique fut étudié par ces auteurs de la façon suivante : ils mélangeaient des globules blancs, des bactéries et le sérum à examiner; le tout était laissé à l'étuve à 37° pendant trente minutes.

La phagocytose étant opérée, ces auteurs numéraient alors le nombre des leucocytes et le nombre des bactéries phagocytées. Ils appelèrent coefficient phagocytaire le rapport du second au premier, et le rapport de ce coefficient à celui du sérum normal fut dénommé « Index Opsonique ».

Wright a voulu faire de la valeur de cet Index opsonique un guide dans la conduite à tenir par le vaccinothérapeute.

Il a en effet montré que lorsqu'on inocule à un sujet infecté une émulsion de bactéries tuées (de la

même espèce que celles qui causent l'infection) l'index opsonique s'abaisse pendant les deux ou trois jours qui suivent l'injection (*phase négative*) pour remonter ensuite pendant cinq ou six jours (*phase positive*) et retomber finalement vers le huitième jour.

Quand la dose initiale est trop forte, l'index tombe brusquement et ne remonte que très lentement.

Donc, si pour renforcer la défense chez un sujet infecté, on lui injecte des vaccins microbiens préparés avec des souches hétérologues, il faut consulter selon Wright, les variations de l'index opsonique, pour établir la posologie.

Il faut, par exemple, attendre l'ascension de la courbe opsonique avant de réitérer l'injection des vaccins microbiens sans quoi l'on risquerait d'affaiblir la défense phagocytaire au lieu de l'augmenter.

En pratique, la détermination de l'index opsonique est difficile et sujette à des causes d'erreurs. On tend actuellement à se dispenser de cette recherche en vaccinothérapie de la sérothérapie : un vaccin est un effets causés par les injections vaccinales.

Nous voyons là toute la barrière qui sépare la vaccinothérapie de la sérothérapie : un vaccin est un antigène délicat à manier; avec lui le praticien pourra obtenir selon la posologie instituée ou des effets salutaires, ou des effets désastreux, et nous serions presque tenté de dire que la façon de donner vaut souvent mieux que ce que l'on donne...

Les sérums, au contraire, peuvent être utilisés plus aveuglément : ils représentent en quelque sorte l'ap-

port alimentaire dans un estomac vide, les armes de défense d'un organisme attaqué.

Leur emploi ne sera limité que par la tolérance de l'organisme.

Wright, le premier, a utilisé systématiquement en Angleterre la vaccinothérapie.

D'abord appliquée aux infections staphylococciques, cette méthode s'est rapidement généralisée aux autres infections, mais les résultats enregistrés ont été variables selon les cas : il existe malheureusement des microbes comme le streptocoque qui sont de mauvais antigènes, et des maladies telles que les septicémies en général, qui ne donnent pas le temps à l'organisme de réagir salutairement.

Il n'en reste pas moins que la vaccinothérapie est une arme puissante pour le praticien averti qui saura l'utiliser judicieusement.

Le staphylocoque est un excellent antigène capable, lorsqu'il est atténué, ou même plus ou moins détruit, de susciter par son inoculation dans un organisme, des réactions humorales salutaires déclanchant une immunité active durable.

C'est à l'étude de la vaccinothérapie staphylococcique et des progrès qu'elle a pu réaliser pendant le cours de ces dernières années que nous avons consacré ce mémoire où nous apporterons le fruit de notre modeste collaboration.

CHAPITRE PREMIER

De la Vaccinothérapie Anti-Staphylococcique en général

Depuis très longtemps la vaccination antistaphylococcique a été utilisée systématiquement en Angleterre par Wright.

Wright a préconisé en effet ce mode de traitement basé sur l'inoculation de cultures microbiennes tuées par la chaleur, ces substances introduites dans l'organisme provoquant la formation « d'opsonines » protectrices.

Les vaccins anti-staphylococciques, d'après la méthode de Wright, sont obtenus en cultivant sur gélose, pendant 24 heures, le pus provenant des lésions telles que furoncles, anthrax, ostéosmyélites, etc...

La culture est émulsionnée dans de l'eau physiologique et chauffée à 60° pendant 30 minutes.

La richesse de l'émulsion peut être, selon les cas, variable, et il est évident que plus on injecte de corps microbiens, plus les réactions locales et même générales seront importantes.

Il existe de nombreux moyens de titrer ces émulsions microbiennes, et l'une des méthodes les plus utilisées consiste à numérer les microbes en les juxtaposant à des globules rouges. On sait, en effet, la teneur de 1 cc. de sang en globules rouges et en mélangeant les hématies et les microbes contenus dans ces émulsions, il sera facile d'en déduire par une numération approximative le nombre de microbes contenus dans ces différentes émulsions. On pourra alors établir une échelle colorimétrique avec des solutions albumineuses (stables) dont l'opalescence correspondra à une teneur microbienne déterminée.

La teneur d'un vaccin anti-staphylococcique peut être de 50 millions à 5 milliards de germes par cc.

Wright préconise des injections à doses progressives de 50 à 500 millions. Ces injections se font donc à doses croissantes avec des intervalles de quelques jours.

Après chaque injection il existe une phase négative pendant laquelle l'index opsonique diminue ; à cette période, il serait dangereux d'après l'auteur, de solliciter à nouveau l'organisme, et l'on doit attendre la montée de l'index opsonique pour pratiquer une nouvelle injection immunisante.

L'auteur a d'ailleurs déterminé une méthode qui permettrait de mesurer cet index opsonique, mais actuellement on tend de plus en plus à considérer que cette phase négative disparaît en même temps que les réactions locales suscitées par le vaccin.

Il est évident que cette phase négative dure d'au-

tant plus longtemps que l'injection vaccinale a été plus riche en corps microbiens; il faut donc respecter cette phase négative dans la posologie vaccinale, et il est vraisemblable que la divergence des statistiques et les nombreux échecs enregistrés, sont le plus souvent la conséquence d'injections faites à des intervalles trop rapprochés.

D'ailleurs, l'observance de cette règle présente peut-être moins de rigueur dans les vaccinations staphylococcique que dans les autres immunisations actives, telle que celle de la vaccination gonococcique par exemple. En effet, le staphylocoque est un antigène généralement très bien toléré alors que d'autres microbes tels que le gonocoque, le colibacille, le bacille typhique sont capables de provoquer des réactions locales et générales intenses, déclanchant ainsi une phase négative de longue durée et pendant laquelle il serait parfois désastreux d'intervenir à nouveau.

La méthode de Wright enregistrait de tels succès qu'elle s'est immédiatement imposée tant en France qu'à l'étranger. De nombreux auteurs ont cherché dans cette voie nouvelle des modifications susceptibles d'améliorer la technique déjà très efficace, espérant pouvoir éliminer les quelques échecs enregistrés.

Certains préconisèrent pour la fabrication du vaccin l'utilisation de souches microbiennes provenant directement du malade (auto-vaccin). Il est assez délicat de définir quels sont les avantages et les inconvénients respectifs aux auto-vaccins et aux stocks-

vaccins; mais nous avons l'impression que si, d'une façon générale, les autovaccins ont un pourcentage plus élevé de guérisons, étant donné leur plus stricte spécificité, il y a cependant des cas où le malade peut être porteur d'une souche virulente, mais peu antigénique.

Un bon stock-vaccin préparé avec de multiples souches de provenances diverses de cas aigus et chroniques, renferme presque à coup sûr de bons spécimens staphylococciques, et nous entendons par là des échantillons microbiens capables de déclancher des réactions humorales immunisantes.

Il serait même assez naturel de penser que, du fait que le malade se réinfecte constamment et qu'il n'arrive pas à s'immuniser malgré les germes présents dans son organisme, il serait préférable de chercher à déclancher chez lui une immunisation active grâce à l'injection de souches microbiennes hétérogènes. De nambreux auteurs ont eu l'occasion de constater et de vérifier qu'un germe peut être très virulent sans avoir pour cela une valeur antigénique particulièrement élevée.

Notre expérimentation a été principalement faite avec des stock-vaccins, et nous devons reconnaître que le résultat de leur utilisation a paru au moins égal si ce n'est supérieur à celui des auto-vaccins.

La méthode de préparation vaccinale de Wright a subi, selon les auteurs, des modifications plus ou moins importantes.

Mauté remplace le chauffage à 60° c. par un chauf-

fage à 56° c. pendant une heure, par deux fois, à vingt-quatre heures d'intervalle. Cet auteur conseille une teneur microbienne de 500 millions par cc. et des injections à doses progressives de ¼ de cc. à 1 ou 2 cc. selon la gravité du cas.

Ranque et Senez ont remplacé le chauffage par une stérilisation iodée ou iodo-iodurée. On fait agir pendant 30 minutes sur l'émulsion microbienne une solution iodo-iodurée :

Iode	2 gr.
Iodure de potassium.....	4 gr.
Eau distillée	100 cc.

et l'on détruit ensuite l'excès d'iode par l'addition d'une solution d'hyposulfite de soude stérile à saturation.

Cette méthode simple et rapide a connu la vulgarisation; elle est employée de plus en plus et donne de très bons résultats.

Charles Nicolle et Blaizot traitent les corps microbiens par une solution de fluorure de sodium à 7 pour 1.000; ces corps microbiens sont lavés plusieurs fois, centrifugés, et l'émulsion finale est ramenée à une concentration de 500 millions par cc.

Ensuite on pratique un chauffage à 40° pendant 48 heures.

L'éther, l'acide phénique, le formol ont été également préconisés comme agents chimiques pour tuer le virus; d'autres auteurs ont eu recours à des agents physiques, tels que les rayons ultra-violets et l'électricité. Enfin, plus récemment, on a préconisé des

modes de préparations vaccinales où le corps microbien n'était plus respecté dans sa morphologie.

Mauté a traité une émulsion microbienne très dense par une solution de soude au 1/10 ; il laisse séjourner à l'étuve à 37° cette émulsion pendant 24 à 48 heures jusqu'à l'éclaircissement complet. Ensuite la soude est neutralisée par de l'acide chlorhydrique jusqu'à réaction parfaitement neutre au tournesol. On obtient ainsi par cette méthode plus brutale la lyse de la texture cellulaire des microbes. Respecte-t-on dans ces conditions la valeur antigénique complète des éléments microbiens? ou s'adresse-t-on plutôt à une action protéinothérapique spécifique ?

L'auteur a obtenu d'excellents résultats par cette thérapeutique et il accuse même les vaccins figurés que l'on a utilisés jusqu'ici de sensibiliser le malade au lieu de le vacciner.

Mauté conseille d'agir par injections intraveineuses de ces solutions sodiques staphylococciques. Chaque de 1 cc. contient 1 milligramme de substance staphylococcique. On fait trois injections : la première à la dose de 1/2 cc., la deuxième le lendemain ou le surlendemain à la dose de 2/3 de cc., et la troisième deux ou trois jours plus tard à la dose de 1 cc. L'auteur n'utilise l'auto-vaccin qu'après la disparition des lésions aiguës qui doit se produire assez rapidement par ce traitement d'injections sodiques.

Tout récemment encore, dans le même ordre d'idées, Duchon a préconisé l'utilisation des souches

de bacilles pyocyaniques pour lyser différentes bactéries. Enfin, depuis quelques années, BESREDKA a signalé toute l'importance et les propriétés immunisantes qui existent dans les produits solubles microbiens.

Le 2 juin 1923, dans une communication à la Société de Biologie, cet auteur rapportait les expériences qu'il venait de réaliser avec un filtrat de cultures de staphylocoques, en bouillons, âgés de dix-huit jours.

Ce filtrat était un liquide clair, atoxique; répandu sur un milieu de culture il n'empêchait pas les microbes de se développer, sauf les staphylocoques qui, ensemencés sur un tel milieu, étaient incapables de se reproduire. Les animaux inoculés avec un mélange de ce filtrat et de souches virulentes de staphylocoques présentaient à la suite de ces inoculations des lésions très atténuées, alors que les animaux témoins inoculés avec du staphylocoque seul ou additionné de bouillon simple présentèrent des lésions typiques.

BESREDKA considère ce filtrat microbien qui *in vitro* entrave le développement du staphylocoque comme capable *in vivo* d'arrêter l'infection.

Ce filtrat atoxique, d'après l'auteur, peut arrêter l'évolution d'une infection staphylococcique localisée, et il conseille soit l'inoculation intradermique en nappe, de ce filtrat, soit son application en pansement humide.

Ces travaux ont été confirmés par Rivalier, Franz de Potter et de nombreux auteurs.

Mlle Bass a traité avec succès par ces filtrats microbiens de nombreuses lésions staphylococciques. Jaubert a traité par la méthode des pansements vaccinaux des cas de furonculoses rebelles, ainsi que certains malades pusillanimes qui refusaient le traitement par piqûres.

Sans avoir toujours obtenu une immunisation définitive, cet auteur a toujours observé une amélioration notable après l'application de la compresse imbibée de vaccins.

Les phénomènes douloureux et inflammatoires s'atténuent très rapidement, le bourbillon se forme et s'élimine tandis qu'une zone d'immunisation semble s'installer autour du pansement vaccinal.

Le mode d'introduction des vaccins a une importance primordiale. La voie la plus généralement utilisée est la voie sous-cutanée : les réactions locales sont quelquefois vives, mais il n'y a jamais ou rarement de réactions générales. Par contre, la voie intramusculaire, qui est souvent moins douloureuse, offre parfois une résorption trop rapide de l'antigène injecté et permet ainsi le déclanchement d'un léger choc capable de produire une hyperthermie avec frissons.

La voie intra-veineuse détermine toujours un choc violent, dangereux, inutile et préjudiciable, à moins que, bien entendu, on utilise les vaccins à la soude de Mauté, dans lesquels l'intégrité des corps microbiens n'est plus respecté.

Mais les remarquables travaux de Besredka ont montré toute l'importance et tout l'intérêt qu'il y a à procéder à des immunisations locales. D'après cet auteur, dans le charbon, dans les infections staphylococciques et streptococciques, la peau est l'organe essentiellement électif et elle seule capable de conférer une immunité solide. Aussi l'autur préconise-t-il les injections vaccinales intradermiques.

Dans le compte rendu des séances de la Société de Biologie (le 21 août 1923) Jaubert signale les résultats favorables qu'il obtient par l'intradermo vaccinothérapie staphylococcique dans le traitement de l'acné polymorphe infectée.

On connaît la résistance de cette affection rebelle à tous les traitements locaux et généraux et il est intéressant de signaler ce mode d'immunisation qui donne des résultats très encourageants.

Mais quel que soit le mode de la préparation vaccinale, quelle que soit la posologie instituée et le mode d'introduction, il arrive encore trop souvent que l'on enregistre des échecs; souvent une infection semble céder après un nombre plus ou moins élevé d'injections vaccinales, mais elle récidive quelque temps après et semble même alors agir avec plus de ténacité.

Le germe qui aurait été temporairement atténué n'aurait-il pas acquis dans ce retour offensif une virulence nouvelle ? L'organisme du malade n'aurait-il pas été sensibilisé par des toxines microbiennes lentement secrétées et diminuant d'autant sa résistance.

Il est incontestable que même dans la vaccinothérapie staphylococcique, qui est cependant le triomphe de ce mode thérapeutique, des échecs journaliers sont constatés. Nous estimons que l'insuffisance d'action antigénique des émulsions vaccinales microbiennes est responsable de ces échecs d'immunothérapie, car l'antigène utilisé est « incomplet » et ne reproduit que très infidèlement ce qui se passe dans un organisme infecté, envahi non seulement par les bactéries, mais encore et surtout victime de leur métabolisme.

CHAPITRE II

Importance du facteur " Toxine Staphylococcique ". Possibilité de créer une " Anatoxine " immunisante et bien tolérée

Les malades atteints d'une infection staphylococcique chronique deviennent rapidement de véritables « intoxiqués ».

Il n'est pas rare de voir au cours d'une ostéomyélite sévère des symptômes généraux, tels que céphalée, vertiges, frissons, hyperthermie, etc... « le tableau clinique d'un malade atteint de « staphylococcémie » ne peut mieux résumer et synthétiser celui d'un très grand infecté ».

Le staphylocoque est pourtant bien le germe en cause, et il est certain que dans des cas graves on n'est plus en présence d'un germe d'infection banale capable d'engendrer un furoncle ou même un anthrax, mais sans aucun doute en présence d'un germe infectant, toxigène dangereux et pouvant être rapidement mortel.

La toxine staphylococcique peut être discutée par

les bactériologistes ou par les biologistes, mais les cliniciens ne sauraient la nier.

Les staphylococcémies souvent rapidement mortelles sont la signature d'une intoxication profonde et rapide d'un organisme dont la défense et les réactions humorales sont complètement paralysées.

Il est évident que ces toxines (résultant du métabolisme microbien), produits solubles staphylococciques n'ont pas été étudiés ni dosés avec la même rigueur que les toxines diphtérique ou tétanique par exemple, mais cependant de nombreux auteurs ont signalé la présence de secrétions staphylococciques voisinant de bien près avec les toxines nettement définies.

Christmas filtre sur bougies Chamberland une culture de staphylocoques dorés en bouillon et obtient avec ce filtrat injecté dans la chambre antérieure de l'œil du lapin une suppuration nette.

Leber extrait des cultures staphylococciques une substance soluble dans l'alcool et cristallisable qui produit de la suppuration et même des nécroses dans les tissus où elle est injectée; il appelle cette substance la phlogésine.

Rodet et Courmont ont étudié également et d'une façon plus détaillée encore les secrétions toxiques des staphylocoques pyogènes. Ils obtiennent d'un filtrat de cultures en bouillon (âgées de 20 jours et chauffées pendant 24 heures à 55° pour que tous les microbes soient tués) *une toxine capable de tuer le chien à une dose de 1 cc. par kilog. d'animal.*

Cette toxine injectée dans la jugulaire du chien produit un abaissement de la température, une tendance à l'arrêt de la respiration et du cœur, des vomissements, des convulsions et des tremblements.

Cette toxine est d'ailleurs très altérable et son activité disparaît rapidement par le vieillissement.

Nicolle et Sezary cultivent le staphylocoque en bouillon Martin glucosé et après 5 jours obtiennent une toxine soluble active.

Cette toxine tue le lapin et le cobaye en injection intra-veineuse, et à petites doses détermine une escarre lorsqu'on l'injecte sous la peau.

Vandevelde inocule dans la cavité pleurale d'un lapin, une culture de staphylocoques, il obtient un exsudat riche en globules blancs dégénérés, et cet exsudat mis en contact avec des leucocytes normaux les altère très rapidement.

Cette substance destructive qu'il dénomme « Leucocydine » ne serait pas une simple réaction de l'organisme mais existerait bien dans les cultures âgées de staphylocoques.

Kraus et, plus tard, Neisser et Nechsberg ont démontré l'existence d'une « staphylolysine ».

En effet, si l'on ajoute une goutte de sang de lapin à une culture de staphylocoques en bouillon, on constate rapidement une hémolyse totale. Tout récemment, le 1er juillet 1928, dans la *Presse Médicale*, Jaubert et Goy signalaient l'action nettement toxique des secrétions staphylococciques.

Leur expérimentation a principalement porté sur

le lapin, animal particulièrement réceptif, et ils ont utilisé de nombreux filtrats provenant de souches microbiennes pigmentées et non pigmentées.

Ces auteurs ont pu obtenir en cultivant leurs microbes dans des milieux électifs, des filtrats renfermant des substances toxiques, irritantes, nécrosantes, ou même mortelles, selon les doses inoculées.

Le lapin peut succomber en 18 ou 48 heures sans qu'aucune manifestation locale n'ait eu le temps de se produire, ce qui élimine bien la possibilité d'une infection secondaire surajoutée.

A l'autopsie, les viscères des animaux ne présentent que des phénomènes inflammatoires ou congestifs, à l'exclusion de tout phénomène de suppuration.

Jamais ces auteurs n'ont retrouvé dans les urines, le sang ou les broyages d'organes des animaux ainsi inoculés, la moindre trace de staphylocoque.

La possibilité très problématique de formes filtrantes semble bien éliminée, car dans certains cas JAUBERT et GOY ont obtenu des toxémies mortelles par inoculation de bouillons récemment formolés à deux pour mille et de ce fait stérilisés.

Il est incontestable que ces différents auteurs ayant enregistré au cours de leurs expérimentations des résultats similaires, les toxines ou produits solubles staphylococciques ne sont donc pas une simple vue de l'esprit.

Il devient alors logique de se demander quel est le rôle et l'importance de la toxine staphylococcique

dans l'infection d'une part et dans l'immunisation de l'autre.

Comme nous l'avons signalé plus haut le rôle important de la toxine staphylococcique dans certaines infections graves n'est pas à démontrer.

La vaccinothérapie curative doit donc utiliser non seulement le corps microbien destiné à créer une immunité antimicrobienne, mais elle doit encore et surtout y adjoindre les produits solubles de ces germes capables de déclancher une immunité antitoxique.

Les remarquables travaux de Ramon sur l'anatoxine diphtérique ont ouvert une voie, ces dernières années, à la possibilité d'immunisations actives antitoxiques.

Cette méthode a été adaptée aux toxines staphylococciques par Jaubert et Goy qui ont obtenu une anatoxine fortement antigénique et cependant fort bien tolérée par l'organisme.

Le pouvoir antigénique de cette anatoxine est rigoureusement déterminé par le contrôle d'une « floculation » avec un sérum « anti » de lapin immunisé.

Avec un sérum de lapin normal on n'obtient aucune floculation caractéristique. Si au contraire on a soin de préparer sur la même espèce un sérum anti, par 4 ou 6 injections progressivement croissantes et assez fortes pour déterminer une suppuration aseptique, on obtient, une dizaine de jours après la dernière injection, un sérum qui mis en contact avec les filtrats obtenus donnent une floculation caracté-

ristique comparable à celle employée déjà pour le titrage des différentes toxines, telles que : diphtérique, tétanique ou botulique, etc...

(Les sérums chauffés floculent et les bouillons témoins ne donnent par contre aucune floculation.)

Injectée dans l'organisme, cette anatoxine est paraît-il douée d'un pouvoir curatif au moins égal, si ce n'est supérieur, à celui des émulsions vaccinales ordinaires.

Les auteurs ont obtenu des immunisations rapides et durables dans certains cas rebelles par l'injection systématique de cette anatoxine seule et nous rapportons l'observation typique parmi plusieurs citées dans la *Presse Médicale* :

Observation IV (Série B).

« M. Félix Rap..., chauffeur, âgé de 45 ans, vient nous consulter en novembre 1927, à notre laboratoire de l'hôpital Broussais, pour un furoncle « anthracoïde » de l'avant-bras gauche, aucun traitement n'a été fait si ce n'est quelques lavages à l'eau oxygénée et des applications de teinture d'iode.

« Le malade est sujet à des atteintes de furonculose.

« Nous isolons de ces lésions un staphylocoque doré et préparons avec la souche un autovaccin iodé; quatre injections sous-cutanées sont pratiqués tous les deux ou trois jours sans que l'on puisse noter au douzième jour la moindre amélioration.

« Bien au contraire, cinq ou six nouveaux foyers se sont développés autour de l'ancienne lésion et un nou-

veau et énorme furoncle anthracoïde s'est formé à quelques centimètres du premier.

« Nous pratiquons alors un traitement avec l'anatoxine staphylococcique seule, sans émulsion microbienne. Deux jours après la première injection de ½ cc. les phénomènes douloureux s'amendent, entre les 2e et 3e piqûres de 1 cc. et 1 cc. ½, les bourbillons s'éliminent d'eux-mêmes, les lésions régressent rapidement. La guérison est définitive sans aucune intervention locale après la 5e injection de 2 cc. que nous estimons devoir être la dernière. Depuis sept mois, M. F. Rap... n'a jamais présenté la moindre staphylococcique. »

J'ai revu personnellement ce malade et ai pu moi-même constater qu'actuellement il n'est porteur d'aucune lésion staphylococcique et qu'il n'en a plus eu depuis cette anatoxinothérapie qui date de plus de deux ans.

Il semble donc bien évident que l'anatoxine staphylococcique a été capable de déclancher dans un organisme réagissant mal aux émulsions microbiennes, une immunité salutaire et durable.

En dehors de tout le chapitre expérimental dans le domaine duquel Jaubert et Goy avaient puisé la certitude de l'existence de la toxine staphylococcique, il est indéniable que l'action favorable et curative de leur amatoxine est un apport précieux dans la vaccinothérapie.

Nous savions depuis longtemps qu'« infection est toujours synonyme d'intoxication ».

Dernièrement Noël Fiessinger et H. Walter écri-

vaïent dans le *Journal Médical Français*, tome XVI, n° 9, sept. 27, p. 348 : « Ajoutons qu'il est assez difficile de dissocier l'infection de l'intoxication. A l'état vivant, les micro-organismes pathogènes agissent par leurs produits de sécrétions qui peuvent persister, même après la destruction des corps microbiens; l'importance de ces toxines microbiennes s'accroît chaque jour, les travaux modernes ayant montré définitivement que « *l'infection se résoud en une intoxication* ».

Il semblerait intéressant d'étudier l'action de ces filtrats staphylococciques à différents points de vue.

Leurs inoculations intradermiques produisent des phénomènes douloureux réactionnels intenses; il est assez difficile d'opérer sur l'homme un titrage rigoureux.

Il y a cependant là, tant au point de vue de réaction immunisante qu'à tous les points de vue humoraux et réactionnels, un chapitre intéressant à ouvrir; car si la toxine staphylococcique n'est pas aussi facile à titrer et à étudier que les autres toxines nettement définies, telles que la toxine diphtérique ou la toxine tétanique, il n'en est pas moins vrai que les produits solubles staphylococciques et même également tous les produits de désintégration des corps microbiens sont capables de créer dans un organisme des troubles graves au même titre que les germes connus les plus pathogènes.

Nous estimons, d'accord avec bien d'autres auteurs, que l'adjonction à une émulsion vaccinale sta-

phylococcique d'une anatoxine titrée et bien tolérée a fait réaliser à la vaccinothérapie staphylococcique un indéniable progrès.

Il ne nous est pas permis d'affirmer que toutes les infections staphylococciques seront maintenant définitivement jugulées; nous savons en effet et nous l'avons déjà dit que le staphylocoque est capable de créer des septicémies rapidement mortelles et il est à craindre que dans ces formes extrêmes la vaccinothérapie au même titre que tous les autres modes thérapeutiques reste malheureusement inactive.

En effet, il est impossible de concevoir qu'une immunisation active puisse s'établir en quelques heures et à plus forte raison dans un organisme profondément infecté.

La sérothérapie apportera peut-être un jour la solution d'une immunisation passive possible; mais, en dehors de ces cas extrêmes devant lesquels le clinicien est malheureusement désarmé, il existe toute une gamme d'infections staphylococciques où une vaccinothérapie bien conçue et bien conduite amène rapidement une guérison, dont les effets se prolongent le plus souvent pendant de longues années. On a pu dire que la vaccinothérapie staphylococcique était le triomphe des vaccinothérapeutes; nous estimons qu'en utilisant un stock-vaccin préparé avec de nombreuses souches microbiennes et renfermant de l'anatoxine staphylococcique, l'on doit, en pratiquant une posologie rigoureusement établie, éviter toutes les réactions, les chocs inutiles et préjudiciables.

Notre expérimentation de l'anatoxine staphylococcique a été conduite par l'emploi systématique du « *Staphylagone* », stock-vaccin établi selon la formule de JAUBERT et GOY. Avant d'en communiquer les statistiques et les résultats enregistrés, nous allons passer rapidement en revue les règles générales qui nous ont toujours guidé dans la posologie vaccinale, à laquelle nous attribuons une importance primordiale et dont peuvent dépendre la réussite ou l'échec des immunisations actives.

CHAPITRE III

Importance de la Posologie en Vaccinothérapie

Bien que la vaccinothérapie enregistre le plus souvent des succès incontestables, il y a malheureusement parfois des échecs à constater.

Nous estimons que les insuccès de la méthode sont dus principalement à trois facteurs :

1° Certains organismes débilités, affaiblis, ou peut-être même normaux, sont incapables de réagir victorieusement à des immunisations de quelque ordre soient-elles.

Dans l'espèce humaine, il n'y a pas de raison en effet que *tous* les sujets puissent fabriquer rapidement des anticorps.

Les instituts sérologiques savent combien il arrive fréquemment de trouver, parmi les espèces animales, des sujets incapables de fabriquer de bons sérums anti et cela sans aucune raison apparente.

Certains chevaux, par exemple, sont éliminés, car

malgré de formidables doses immunisantes, ils ne peuvent fournir qu'un sérum de maigre valeur.

Il est donc aisé de concevoir que chez l'homme, où les tares sont certainement plus nombreuses que dans les espèces animales, les organismes ne puissent se prévaloir d'un privilège exclusif.

2° L'émulsion microbienne, le stock-vaccin employé sont insuffisants à déclancher des réactions humorales favorables, ou bien encore l'auto-vaccin peut relever d'une souche microbienne peu ou pas antigénique.

De plus, comme nous l'avons dit plus haut, le facteur « toxine » a été complètement négligé et l'immunisation est purement antimicrobienne dans un organisme profondément intoxiqué. Les résultats acquis ne puevent être dans ces circonstances que discordants et insuffisants.

3° En admettant que le sujet ne soit pas incompatible à l'immunisation active et que l'émulsion vaccinale ait été préparée selon de bons principes, des échecs peuvent s'enregistrer *si la posologie vaccinale a été mal établie et mal conduite.*

C'est ce dernier point que nous allons nous permettre de développer car nous estimons que *la posologie vaccinale tient dans la vaccinothérapie un rôle de tout premier plan.*

Un vaccin est une arme à deux tranchants : bien utilisé, il guérit; employé sans mesure et sans directive, il est non seulement capable d'aggraver une infection, mais il peut encore, en paralysant la de-

fense de l'organisme, donner libre cours à la chronicité et à toutes les complications.

Il ne faut pas injecter une dose, forte, ni toxique capable de sidérer l'organisme car on sait que l'immunité, même naturelle, cède devant la virulence ou l'abondance de certaines injections de culture.

L'injection de grandes quantités de toxines créerait parfois un état de sensibilisation du sujet. Il y aura donc intérêt en vaccinothérapie à ne pas employer des doses trop toxiques, tout au moins pour certains microbes (staphylocoques, streptocoques).

La question capitale est la dose; il ne faudra injecter que la quantité nécessaire, juste suffisante pour éviter de diminuer la défense.

La vaccinothérapie se recommande particulièrement lorsque l'organisme ne semble pas réaliser un effort assez vigoureux de défense et a besoin d'être artificiellement stimulé pour réagir avec l'intensité voulue; mais encore faut-il qu'il soit resté assez robuste pour répondre, sans défaillance, à l'excitation que le traitement lui communique.

On comprend que ce soit chose aisée dans les infections limitées (anthrax, abcès chaud); Wright admet que dans ces cas tout l'organisme vient en aide au point attaqué, d'où la facilité du traitement d'un anthrax et la difficulté de la lutte contre une septicémie.

On ne doit pas demander l'impossible à la vaccinothérapie.

De l'utilisation d'un vaccin, de son mode d'admi-

nistration, dépendent en effet l'issue de la maladie.

Nous ne pensons pas que le procédé de « choc », si vanté au cours de ces dernières années et qu'il est facile d'obtenir par des injections à doses massives par voie sous-cutanée ou intraveineuse, soit un procédé à recommander.

La méthode est cependant commode. Elle a une tendance à utiliser des réactions de tout ordre plus ou moins nettement définies, mais l'on ne sait trop si l'on a affaire à une pyrétothérapie, à une protéinothérapie, à des chocs humoraux, ou a quelque autre phénomène de nature indéterminée. Un seul fait subsiste, c'est un « choc ». A-t-on le droit et est-il scientifique de provoquer un choc aveugle, brutal, qu'il est impossible de graduer, de doser à l'avance, dans un organisme infecté, affaibli, et qui se défend mal?

Nous estimons que, même si la méthode n'offre pas toujours un certain danger, elle est cependant pour le moins osée et empirique.

On ne devrait y avoir recours que si des moyens plus doux et plus scientifiques étaient vraiment inopérants. Notre expérimentation nous a prouvé le contraire et avec de nombreux auteurs, nous abandonnons cette méthode de choc pour l'utilisation d'une vaccinothérapie spécifique, bien conduite et non choquante.

Dans le *Progrès Médical* du 30 octobre 1929, M. Charles Flandin écrivait :

« L'emploi des vaccins soit à titre curatif, soit en vue de l'immunisation préventive, est la grande source

de « choc » thérapeutique à l'époque actuelle où des vaccins de toute espèce préparés de toutes façons sont maniés à tout propos et on a le droit de l'affirmer en toute ignorance de la vaccinothérapie.

« Sauf dans des cas très particuliers et très limités comme le traitement des bubons chancrelleux par le vaccin de Nicolle, où l'action thérapeutique serait liée à l'intensité de la réaction thermique, les chocs vaccinaux, si souvent recherchés, paraissent inutiles, même nuisibles. »

Et, plus loin, le même auteur dit :

« Par contre dans l'application des vaccins le choc paraît à beaucoup une nécessité et comme la signature de l'action positive du vaccin, pour nous cette conception est entièrement inexacte.

Prenons un exemple : l'érysipèle. Si à un érysipélateux grave on fait une injection de Propidon suivant les techniques habituelles, on déclanche dans les heures qui suivent un état de choc intense avec grosse ascension thermique, frissons, sueurs, dyspnée, diminution des urines, qui souvent deviennent albumineuses. Le résultat est rarement définitif, soit qu'il faille répéter les injections, augmenter les doses, et déchaîner choc sur choc.

Le résultat final est peu différent de celui obtenu par des injections de métaux colloïdaux, de peptone, de lait.

On a appliqué une thérapeutique par le choc plutôt que par le vaccin. Au contraire, employons le Propidon à toute petite dose répétée, trop faible pour déter-

miner un choc, nous obtiendrons sans désordre pour le malade le même résultat curatif.

Cette amélioration par le vaccin, nous l'obtiendrons mieux encore, en substituant au Propidon, que nous avons pris pour exemple parce qu'il est le type des vaccins produisant le choc, un vaccin plus spécifique, plus riche en antigènes, mais dont la désintégration de ceux-ci est poussée assez loin pour que l'action protéinique soit moins redoutable...

Non seulement nous pensons que la réaction suivant l'injection du vaccin n'est pas un signe de son action favorable, mais encore qu'elle est inutile et souvent nocive. Le choc supprime l'action immunisante recherchée, au lieu, comme on le croit communément, de la renforcer.

Déjà en 1927, dans la thèse de Fellous (Faculté de Médecine de Paris), l'auteur avait présenté les conceptions de Jaubert et Goy sur l'importance de la posologie en matière de vaccinothérapie.

Ces auteurs attiraient l'attention sur l'importance capitale qui doit exister entre l'administration du sérum et celle d'un vaccin.

En effet, si dans une immunisation passive où la thérapeutique consiste à apporter dans un organisme défaillant des anticorps nécessaires fabriqués par un organisme sain et immun, il est nécessaire d'injecter des doses massives, il n'en est pas de même dans une immunisation active, et les auteurs insistaient sur ce fait souvent méconnu et cependant primordial, qu' « Il n'est pas nécessaire d'injecter des doses massives de

vaccin pour obtenir un résultat thérapeutique ». Il faut avant tout avoir à sa disposition un excellent antigène bien spécifique. Les injections se feront à petites doses, la première injection servira de critérium pour chaque sujet et indiquera au médecin la manière de réagir de chaque malade.

L'immunisation animale nous montre comment, par des injections de cultures microbiennes de moins en moins atténuées, on peut arriver assez rapidement à une tolérance telle que des réactions capables d'être mortelles vis-à-vis d'un sujet neuf, passent presque inaperçues dans un organisme entraîné.

Ces expériences journalières nous prouvent bien qu'une immunisation active, intensive, peut s'établir progressivement et qu'il n'est pas nécessaire d'injecter d'emblée, de grosses doses susceptibles de déterminer des chocs préjudiciables et contraires au but recherché.

Toute posologie vaccinale doit être basée sur des injections immunisantes, progressivement croissantes; la première dose sera, par exemple, de ¼ ou ½ cc. Cette faible quantité ne pouvant déterminer, lorsqu'elle est administrée par voie sous-cutanée, les phénomènes de « choc », tout au plus créera-t-elle une légère phase négative pendant laquelle il sera bon de laisser à l'organisme un repos absolu, lui permettant de réagir avantageusement à cette première sollicitation.

A ce propos, il est bon de noter, qu'il est très vraisemblable que la phase négative se prolongera tant

que la réaction locale de l'injection immunisante durera. Dès que toute réaction locale aura complètement disparu, c'est-à-dire, le plus généralement, vers le troisième ou le quatrième jour, on pourra alors pratiquer une deuxième injection en augmentant la dose de ¼ de cc. et en opérant ainsi, systématiquement, en augmentant chaque fois la dose de ¼ de cc. on pourra atteindre, selon le cas, la dose maxima de 2 cc.

Chez certains sujets réagissant d'une façon plus spécialement intense, cette dose de 2 cc. pourra n'être jamais atteinte; mais, nous l'avons dit plus haut, il n'est pas nécessaire d'injecter de fortes doses pour avoir de bons résultats.

Il est aisé de comprendre qu'une même dose d'une même émulsion microbienne est capable de provoquer dans des organismes différents des réactions diverses.

Il y a des facteurs d'âge, de résistance individuelle, des terrains différents, et il est pour ainsi dire impossible de standardiser ces méthodes.

Là se manifestera le doigté du praticien qui devra adopter une posologie individuelle selon l'organisme en cause et selon la formule vaccinale qu'il aura à manier.

C'est ainsi que dans certains cas infectieux graves, le praticien devra, contrairement à ce que l'on pourrait croire utiliser des doses immunisantes d'autant plus faibles que l'infection sera plus grande, et bien que cela puisse, de prime abord, paraître paradoxal.

il est aisé de comprendre qu'un organisme qui a déjà de la peine à se défendre contre une infection, n'ait aucun avantage à subir un choc réactionnel imposé par une sollicitation vaccinale trop intense, trop forte.

Ainsi conduite, la vaccinothérapie pratiquée à des doses faibles et progressivement croissantes évitera le plus souvent, les réactions générales ordinairement provoquées par l'introduction massive d'un très grand nombre de germes microbiens. Ces réactions se traduisent de la façon suivante : Quelques heures après l'injection le malade frissonne, il a de l'hyperthermie, peut dépasser 40° c. Cette poussée thermique est ordinairement passagère et elle est le plus souvent suivie d'une assez longue période de dépression; elle représente bien en somme, le type du choc protéinothérapique non spécifique; nous ne reviendrons pas sur ce point, car nous avons déjà dit les inconvénients qu'elle présente.

D'ailleurs, avec le staphylocoque, qui a un antigène relativement bien supporté et qui détermine rarement de telles réactions générales, l'adjonction d'une anatoxine bien dosée ne change rien à cette règle.

Les réactions locales existent presque toujours à la suite d'injections vaccinales : elles se manifestent par de la rougeur, de la chaleur, une légère tuméfaction douloureuse au siège de l'inoculation.

Cette réaction apparaît quelques heures après l'injection et disparaît généralement 24 ou 48 heures après.

Nous estimons que cette réaction locale peut être

un indice des réactions humorales organiques et pensons pouvoir tirer de cet index un enseignement dans la conduite de la posologie à instituer.

Il faudra attendre la disparition de ces phénomènes réactionnels locaux avant d'entreprendre une nouvelle injection vaccinale.

Il serait téméraire et peu adroit de pratiquer une nouvelle injection avant que cette réaction locale ne soit complètement disparue, car on serait à peu près certain d'intervenir alors en pleine phase négative de Wright, c'est-à-dire à un moment où l'organisme est déjà en grand effort réactionnel.

Nous attachons donc à cette réaction locale une grosse importance dans la conduite du traitement, et nous estimons que non seulement elle est nécessaire et favorisante, mais encore qu'elle est indispensable.

Tout vaccin incapable de déterminer une réaction locale, si minime soit-elle, doit être un antigène insuffisant; bien entendu il n'est question dans notre esprit que de la vaccination par injection sous-cutanée, car dans l'immunisation par voie intramusculaire, les réactions locales sont minimes et par voie intraveineuse, elles n'existent pas.

Enfin, en dehors des réactions locales et générales, on a signalé parfois des réactions focales, c'est-à-dire des réactions affectant les foyers d'infections et se produisant au début du traitement vaccinal. Ces réactions sont surtout nettes dans certaines infections telles que la gonoccocie : il arrive très souvent qu'au début d'un

traitement vaccinal gonococcique on note une légère recrudescence de l'écoulement urétral.

Certains auteurs tirent de ces réactions focales, les éléments d'un bon pronostic, mais il semble bien que dans les infections staphylococciques, ces réactions focales soient étouffées dès la première injection ou tout au moins ne durent que quelques heures.

En effet, lorsque le traitement vaccinal staphylococcique réussit, c'est-à-dire dans la grande majorité des cas, on note dès le lendemain de la première injection un apaisement de toutes les lésions ; il se peut cependant que dans les heures qui suivent la première inoculation quelques phénomènes inflammatoires se manifestent, mais le plus souvent ils passent inaperçus, et il nous a été impossible de les déceler.

Par contre, si dans la vaccinothérapie staphylococcique, la réaction focale ne se traduit pas au début du traitement, elle peut se manifester parfois après la quatrième ou cinquième injection.

Chez un furonculeux par exemple, on voit alors apparaître de nombreux petits boutons dans le voisinage du foyer primitif, quelquefois cependant très éloignés de celui-ci, mais dont l'évolution semble certainement ralentie car ils arrivent rarement au stade de la suppuration.

Il semblerait qu'il y a là des foyers infectés d'assez longue date, dont l'évolution devrait franchement se faire, mais qui a été jugulée par la cure vaccinale.

Cette dernière conception éliminerait donc ces formations du cadre de la réaction focale.

Quoi qu'il en soit, cette légère recrudescence apparente de la furonculose est toujours d'un excellent présage, elle confirme l'efficacité de la cure vaccinothérapique.

Avec une posologie ainsi établie, bien conduite et surtout prudemment adaptée aux circonstances et au malade à traiter, nous estimons que le traitement de choix des staphylococcies relève d'une vaccinothérapie spécifique.

L'utilisation d'un stock-vaccin renfermant de l'anatoxine nous a permis d'enregistrer d'heureuses observations qui confirment ces hypothèses.

La vaccinothérapie bien maniée n'offre aucun danger; c'est une méthode de valeur incontestable si on l'utilise rationnellement et dans un organisme capable de réagir.

On peut et on doit vacciner contre la furonculose, l'anthrax et toutes les infections localisées à staphylocoques. Les contre-indications de la vaccinothérapie sont pien réduites, et il n'y a guère que les cachectiques et les tuberculeux qui ne peuvent subir les épreuves d'une immunisation active. Notre expérience a surtout porté sur des sujets adultes, mais nous avons eu l'occasion d'enregistrer d'excellents résultats chez les vieillards, les enfants et même chez des nourrissons.

CHAPITRE IV

Quelques Observations Cliniques

Toute notre expérimentation de la vaccinothérapie antistaphylococcique a été faite avec les différents stocks-vaccins les plus usuels : le vaccin de l'Institut Pasteur; les vaccins à la soude, les lysats-vaccins, et le « staphylagone » ont été utilisés simultanément sur différentes séries de malades.

Les observations que nous allons rapporter sont celles de malades traités uniquement par le « staphylagone », car il ressort très nettement de nos statistiques que ce stock-vaccin, qui est très bien toléré, apparaît plus actif que les autres préparations.

Le vaccin de Jaubert et Goy est composé de corps microbiens, de lysats, et d'anatoxine staphylococcique.

Nous ne reviendrons pas sur l'énorme importance que nous attribuons à la présence d'une anatoxine bien spécifique et bien tolérée, dans un vaccin.

Quant à la valeur des lysats elle est, croyons-nous, indiscutable : les lysats des corps microbiens, qui représentent tous les termes de la désintégration cellulaire et qui sont en quelque sorte l'expression exacte et complète du métabolisme bactérien, sont en effet des éléments antigéniques qui représentent *in-vitro* ce qui se passe *in-vivo*.

Le staphylagone semble donc bien réaliser le type de « l'antigène complet » ; les observations enregistrées avec ce vaccin tendent à le prouver, car les guérisons obtenues se maintiennent depuis de longs mois sans que l'on ait à en enregistrer la moindre récidive.

OBSERVATION 13

(*Enregistrée en collaboration avec le Dr P. Dercheu*).

Mme L..., 26 ans, vient consulter le 6 août 1927 pour furoncle de la région ano-rectale.

Antécédents personnels : Scarlatine dans l'enfance; chlorose au moment de la puberté. Réglée à 15 ans à peu près régulièrement.

Antécédents héréditaires : Père et mère bien portants.

Antécédents collatéraux : Un frère bien portant.

Histoire de la maladie

Il y a quatre ans, peu après son mariage, la malade présente sur la fesse gauche, près du raphé périnéal et à 3 ou 4 cm. de l'anus, un furoncle du volume d'une orange. Incision sous anesthésie générale, le pus avait fusé dans le tissu cellulo-graisseux et avait nécessité la pose d'un drain.

La guérison n'est complète qu'après un mois de traitement.

A la suite de ce premier furoncle, poussée de furonculose disséminée qui dure un an. A ce moment on fait un Wassermann qui est négatif.

Le 22 février 1927, nouveau furoncle au même endroit que le premier, de volume moindre, mais ayant amené un empâtement considérable de la région latérale de l'anus allant jusqu'à la pointe de la fesse.

Incision sous anesthésie générale. Drainage.

La durée de la guérison est d'un mois.

Depuis, état général médiocre; amaigrissement.

Le 29 juillet 1927, la malade se plaint d'un bouton situé du côté droit sur la fesse et symétriquement aux deux autres furoncles.

La malade vient nous consulter le 6 août.

A l'examen : gros furoncle situé entre l'anus et la fourchette vulvaire sur la fesse droite à 2 ou 3 cm. du raphé médian. Volumineux empâtement dur, tendu, avec élévation thermique locale.

Le placard a la dimension d'une mandarine; léger ramolissement au centre montrant que le pus commence à se collecter. Sur la fesse gauche, près du sphincter anal, un second furoncle de la grosseur d'une pièce de 2 francs.

On voit sur l'autre pièce les deux cicatrices d'incision des deux premiers furoncles. Incision de 8 à 10 cm. chacune.

La malade souffre et a une température oscillant entre 37° 8 et 38° 5.

Première injection de staphylagone sous-cutanée à la face antérieure de la cuisse, de 1/4 de cc.

Traitement local, compresses d'eau bouillie très chaudes.

A l'examen complet de la malade pratiqué le même jour, rien dans les voies respiratoires et à l'appareil

cardio-vasculaire. Au point de vue tube digestif, constipation améliorée par l'huile de paraffine.

Le 8 *août,* les deux furoncles se sont ouverts spontanément.

Pus épais, lié. La malade éprouve un soulagement et peut même marcher presque sans douleur.

La température est normale.

Injection 1/2 cc.

Le 10 *août,* le petit furoncle situé sur la fesse gauche est guéri, plus aucune suppuration.

Le gros furoncle du côté droit présente en son centre un assez gros pertuis où s'écoule un pus très liquide. La pression n'est presque plus douloureuse. L'empâtement a très notablement diminué.

Il n'a plus que la dimension d'une pièce de 5 francs.

Injection de 3/4 de cc.

Le 12 *août,* diminution très sensible de l'écoulement et de l'empâtement. Au siège de la piqûre, très légère réaction locale aux dires de la malade, mais rien n'est visible à l'examen, ni rougeur, ni œdème.

Injection 3/4 de cc.

Le 14 *août,* l'amélioration continue, aucune réaction à la piqûre.

Injection 3/4 de cc.

Le 16 *août,* l'écoulement du pus a presque cessé, à peine un léger suintement sur la gaze du pansement. Pas de réaction à la piqûre. La zone d'empâtement est encore de la grosseur d'une pièce de 1 franc. L'état général de la malade est meilleur, bon sommeil, l'appétit est revenu.

Injection 1 cc.

Le 20 *août,* il ne persiste qu'une très légère induration à la place du furoncle. L'autre est totalement guéri depuis déjà le 10 août.

Injection 1 1/2 cc.

Le 22 août, la malade revient avant de partir à la campagne. Bon état général. La légère induration existant le 20 persiste encore.

.Traitement pour le séjour à la campagne. Repos, bonne alimentation, cure de raisins, arséniate de strychnine. Poids au départ, 47 kilos.

Le 6 octobre, la malade revient de vacances. Poids, 52 kilos; excellent état général.

Lcoalement il ne subsiste plus aucune induration.

Seule une cicatrice de la grosseur d'une lentille est visible.

Au total 8 injections sous-cutanées tous les deux jours.

Doses injectées : 1/4 cc., 1/2 cc., 3/4 cc., 3/4 cc., 3/4 cc., 1 cc., 1 1/2 cc.

Aucune réaction; tolérance absolue.

OBSERVATION 15

(Enregistrée en collaboration avec le Dr P. Dercheu).

M. M... Michel, 32 ans.

Vient consulter le 16 septembre 1927 pour furonculose.

Antécédents personnels : Paludisme à Dakar et en Syrie. Ictère paludéen, typhoïde à Tanger. A subi une série préventive de novoarsenobenzol.

Antécédents héréditaires : Père et mère bien portants.

Antécédents collatéraux : Un frère et une sœur bien portants. La femme est bien portante.

Etat actuel : Il y a 10 jours, furoncle sur l'omoplate gauche sur le bord externe. Incisé à l'hôpital. Traité ensuite par pansements humides chauds.

A l'heure actuelle, encore empâtement de la grandeur d'une pièce de 2 francs.

Autour de ce premier furoncle, 5 furoncles dont la grosseur varie du volume d'une lentille à celui d'un grain de raisin.

De plus, depuis 3 jours, furoncle sur l'hémothorax droit à hauteur de la 11e côte sur une ligne verticale passant par la pointe de l'omoplate.

Grosseur d'un gros grain de raisin.

Sur la ligne axillaire gauche, à environ 20 cm. du creux de l'aisselle, nouveau furoncle de la grosseur d'une noisette.

Le 16 *septembre,* première injection de Staphylagone de 1/4 de cc. sous-cutanée à la face externe de la cuisse.

Le 18 *septembre,* le furoncle du creux de l'aisselle à gauche s'est ouvert et laisse écouler un pus liquide bien lié. Disparition des phénomènes douloureux.

Les 5 furoncles entourant le premier furoncle sont ouverts et les 3 plus petits sont à peu près terminés.

Injection de 1/2 cc.

Le 20 *septembre,* diminution de l'écoulement et de la zone d'empâtement des furoncles cités plus haut.

Celui situé sous l'omoplate droite s'est ouvert. Pus lique zone d'empâtement sensiblement diminué.

Injection 3/4 cc.

Le 22 *septembre,* amélioration très notable des furoncles.

Le furoncle primitif et ceux qui l'entouraient ne suppurent plus.

Il ne subsiste qu'un léger empâtement autour de chacun d'eux et la rougeur de la peau à l'entour de ces furoncles a totalement disparu.

Le malade se plaint que la dernière injection lui a donné des phénomènes douloureux dans la jambe. Rien de visible comme réaction locale.

Injection 1/2 cc. par précaution.

Le 24 *septembre,* la poussée de furonculose est

enrayée. Aucun des furoncles ne suppure, seul persiste un léger empâtement autour du furoncle du creux axillaire gauche et du furoncle de l'omoplate droite.

Injection 3/4 cc.

Le 26 septembre, guérison complète de tous les furoncles; seules sont visibles de petites cicatrices pigmentées et très légèrement indurées.

Bon état général du malade, qui avant la première injection avait un état subfébrile 37°8, 38°. Bon appétit.

Injection 3/4 cc.

Depuis le malade n'est pas revenu, mais à la dernière injection la guérison était complète.

En résumé, furonculose disséminée avec état subfébrile; 6 injections de staphylagone dont les doses ont été de : 1/4 cc., 1/2 cc., 3/4 cc., 1/2 cc., 3/4 cc., 3/4 cc.

Guérison complète. Une réaction locale à l'injection.

Diminution très rapide des phénomènes douloureux et retour de la température à la normale dès la première injection.

OBSERVATION 18

(*En collaboration avec le Docteur P. Goy*).

Sœur M. B..., atteinte de furonculose anthracoïde. A eu 54 furoncles de mars 1927 à février 1928, malgré tous les traitements locaux et généraux et 12 injections de vaccin de l'Institut Pasteur.

La malade est mise au Staphylagone : une injection tous les deux jours est faite aux doses progressivement croissantes de : 1/4, 1/2, 3/4, 1 et 1 cc. 1/2. Sept injections de 1 cc. 1/2 sont pratiquées.

Dès la troisième injection, tous les furoncles en évolution se cicatrisent. La malade a été revue huit mois après le traitement vaccinal et elle n'a jamais présenté depuis cette époque la moindre lésion staphylococcique.

OBSERVATION 24

(En collaboration avec le Docteur A. Jaubert).

Un nourrisson de 3 mois, né avant terme à 7 mois, nous est présenté le corps couvert de nombreux abcès miliaires et de furoncles siégeant surtout autour du cou, sur le cou et sur la poitrine où ils forment de véritables placards.

Cette éruption, qui est apparue quelques jours après la naissance (pendant la gestation, la mère de cet enfant avait présenté de fortes poussées furonculeuses), gêne le développement de l'enfant qui est très maigre, s'alimente mal et dort peu.

Nous injectons un vaccin staphylococcique renfermant de l'anatoxine et nous pratiquons 5 injections aux doses croissantes de : 1/4, 1/3, 1/2, 1/2 et 3/4 de cc.

Les injections sont pratiquées tous les deux jours à la face externe de la cuisse.

Deux jours après la première injection, on note au niveau de la piqûre une très légère réaction locale caractérisée par un petit noyau inflammatoire.

Les autres injections ne donnent aucune réaction de ce type et nous n'avons jamais noté de réaction générale.

Bien au contraire, dès la deuxième injection, les furoncles disparaissent, l'enfant dort mieux, s'alimente bien et prend du poids. Pendant les huit premiers jours du traitement il augmente de 390 grammes et les quatre jours suivants de 250 grammes.

L'immunisation persiste depuis de longs mois, ainsi que le bon état général.

Cette observation montre bien que même chez un nourrisson débile, profondément infecté, et dont l'organisme semble incapable de fournir des réactions salutaires, on peut employer cette thérapeutique qui n'offre aucun danger et dont les résultats sont immédiats.

OBSERVATION 31

(En collaboration avec le Docteur Moussoir.)

M^lle B. L..., femme de chambre, âgée de 31 ans, nous est présentée en novembre 1927 par M. Moussoir, interne des hôpitaux. Cette malade présente un abcès tubéreux de l'aisselle gauche, de la grosseur d'une petite mandarine, occasionnant une sensation de tension douloureuse qui entraîne une incapacité fonctionnelle totale. M^lle B. L... est atteinte depuis plusieurs mois d'infection staphylococcique rebelle, car elle a fait successivement 25 abcès des glandes sudoripares des aisselles droite et gauche avec métastase ayant provoqué un abcès au sein gauche.

De nombreuses cautérisations pénétrantes à la pointe fine et 12 injections sous-cutanées de vaccin staphylococcique chauffé ayant déclenché de très fortes réactions n'ont amené aucune amélioration. La malade, dont l'état général est de plus en plus déficient, accepte avec un certain scepticisme un nouveau traitement vaccinal, et nous pratiquons alors 7 injections de Staphylagone. Dès les premiers jours la tumeur diminue de volume et se vide sans phénomènes douloureux. Les indurations, séquelles des anciennes lésions, se résorbent, la peau redevient souple, et depuis cette époque la malade n'a pas présenté la moindre récidive.

Nous avons enregistré de nombreuses observations similaires, et après ces quelques citations que nous jugeons typiques, il nous apparaît inutile d'insister davantage.

Si parfois il s'est manifesté une certaine résistance vis-à-vis des méthodes vaccinales, nous reconnaissons

avec la majorité des auteurs, que la vaccinothérapie staphylococcique a été très favorablement accueillie; mais nous estimons que les bases de cet édifice ont été consolidées par les intéressants travaux de Jaubert et Goy qui, les premiers, ont pensé à utiliser les remarquables découvertes de Ramon dans la préparation d'une anatoxine staphylococcique bien tolérée.

Il nous apparaît évident que les organismes sensibilisés depuis longtemps par des sécrétions staphylococciques se défendent mal contre les germes microbiens.

Une désensibilisation de ces organismes déficients par des injections à doses modérées et lentement progressives d'anatoxine doit permettre à la vaccination de Wright de presque toujours triompher.

CONCLUSION

De l'ensemble des travaux que nous avons passés en revue et de notre expérimentation personnelle, nous nous croyons autorisés à conclure que :

1) *La vaccinothérapie staphylococcique,* préconisée par Wright, est un mode thérapeutique de haute valeur dans les infections staphylococciques.

2) *Le mode de préparation d'un vaccin* est un des principaux facteurs de son pouvoir curatif : non seulement un bon stock-vaccin doit renfermer des souches nombreuses et d'un isolement récent, mais encore tous les termes de la désintégration microbienne doivent y figurer; il y a donc intérêt à joindre aux corps microbiens intacts un lysat renfermant les termes de désintégration les plus ultimes.

L'infection staphylococcique réalise parfois cliniquement *une toxémie,* car les produits solubles staphylococciques agissent comme de véritables toxines irritantes, nécrosantes, parfois mortelles, toujours sensibilisantes.

L'adjonction à un vaccin d'une anatoxine fortement antigénique et bien tolérée semble déclancher dans les organismes où elle est injectée, une désensibilisation qui permet à l'immunisation active antimicrobienne sa pleine efficacité.

Pour réaliser le type de « l'antigène complet », un

bon vaccin staphylococcique devra donc être constitué :

a) de corps microbiens ;

b) de lysats ;

c) d'anatoxine.

3) Tout vaccin est une arme à deux tranchants : manié avec prudence et en respectant la phase négative de Wright, il sera presque toujours possible d'orienter la défense d'un organisme quelconque vis-à-vis des germes infectants.

Injecté à doses massives et trop fréquemment répétées, un vaccin peut non seulement être dangereux mais encore, il peut paralyser complètement les réactions humorales et donner un coup de fouet à l'infection, que l'on cherchait précisément à juguler.

De la posologie instituée, soigneusement adaptée à chaque sujet, car tous les organismes sont différents, pourra découler le succès ou l'échec de la vaccinothérapie.

Nous nous croyons autorisé, en terminant, de souligner toute l'importance qui relève du facteur « toxine staphylococcique ».

Le clinicien n'ignore pas la septicémie staphylococcique, véritable toxémie souvent rapidement mortelle; Rodet et Courmont, Nicolle et Césari, Krauss, Jaubert et Goy, ainsi que de nombreux biologistes, ont mis en évidence la toxicité des produits solubles sensibilisants sécrétés par les staphylocoques.

Nous estimons qu'une grande part des échecs enregistrés jusqu'à ce jour dans les cures d'immuni-

sation active staphylococcique résulte de l'oubli de ces principes.

Les infections staphylococciques, surtout lorsqu'elles sont bien localisées et qu'elles affectent des individus sans tares organiques graves, relèvent, à l'heure actuelle, nous en sommes convaincus, d'une judicieuse et spécifique vaccinothérapie.

Vu : *Le Doyen*,
H. ROGER.

Vu : *Le Président de Thèse*
P. CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur, Président du Conseil de l'Université.
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

ARBOING et PIOT. — La vaccinothérapie. La technique bactériologique et vaccinothérapique de Wrigt. — *Bulletin Médical de Paris,* tome XXVIII, p. 1063.

BAZY Louis. — La vaccinothérapie. *Bulletin de la S. de Chirurgie,* tome XLVI, p. 201.

MAZTELLI. — La thérapeutique par les auto-vaccins méthode de Wright). *Répertoire de Médecine internationale,* 1912, fasc. 27, p. 16.

SEZARY. — La vaccinothérapie, ses principes, ses techniques, ses résultats. *Journal Médical Français,* t. VIII, 1912, n° 3, p. 101.

LOOPER. — *L'évolution thérapeutique,* 9e année (1928-1929).

JEAUSSENER. — *La vaccinothérapie en médecine, en chirurgie.*

Noël FISSINGER et HEIM Walter. — *Journal M. Français,* tome XVI, n° 9, sept. 27, p. 348.

MAUTÉ. — La vaccinothérapie dans la pratique. *La Clinique,* janvier 1922.

BEZREDKA et BASSÉCHE. — Des virus sensibilisés. *Ann. Institut Pasteur,* mai 1918.

GRIMBERG. — La vaccinothérapie. *Journal de Médecine de Paris,* 27 octobre 1923.

— La question de dose en vaccinothérapie. *Bulletin Médical,* 21 février 1922.

DURUPT. — La posologie en vaccinothérapie. *Presse Médicale,* mars 1924.

JAUBERT et P. GOY. — Vaccinothérapie staphylococcique. Importance du Metabolisme microbien. *Presse Médicale*, n° 56, du 14 juillet 1928.

Albert BESSON. — *Technique microbienne et bactériologique*, J.-B. Baillière.